



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2011/2012

André Filipe Pereira de Oliveira  
Neurobiologia dos Comportamentos Aditivos

**Março, 2012**

FMUP

André Filipe Pereira de Oliveira  
Neurobiologia dos Comportamentos Aditivos

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Psiquiatria**

**Trabalho efectuado sob a Orientação de:  
Prof. Doutor Manuel António Fernandez Esteves**

**Revista: Arquivos de Medicina**

**Março 2012**

FMUP

Eu, André Filipe Pereira de Oliveira, abaixo assinado, nº mecanográfico 0408 01189, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 12/03/2012

Assinatura: André Filipe Oliveira

Nome: André Filipe Pereira de Oliveira  
Endereço electrónico: oliveiragandre86@gmail.com Telefone ou Telemóvel: 963358658  
Número do Bilhete de Identidade: 12984560

~~Título da Dissertação~~/Monografia (cortar o que não interessa):

Neurobiologia dos Comportamentos Aditivos

Orientador:

Prof. Doutor Manuel António Fernandez Esteves

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projecto:

Psiquiatria

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação~~/Monografia (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 12/03/2012

Assinatura: André Filipe Oliveira

**Título: Neurobiologia dos Comportamentos Aditivos**

**Neurobiology of Addictive Behaviors**

Autor: André Filipe Pereira de Oliveira<sup>1</sup>

Co-autor: Prof. Dr. Manuel António Fernandez Esteves<sup>2</sup>

Filiação: <sup>1,2</sup> Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Contactos: André Filipe Pereira de Oliveira

Travessa Dr. Barros, nº17 – Apartamento 408

4465-034 S. Mamede Infesta, Porto

Portugal

+351963358658, oliveiraandre86@gmail.com

Contagem de palavras: Abstract em português: 245 palavras.

Abstract em inglês: 238 palavras.

Texto integral: 4999 palavras.

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor Manuel António Fernandez Esteves pela sua  
disponibilidade e sabedoria sem a qual esta monografia não teria sido possível.

Um grande obrigado ao Professor Nikolai Lukoyanov, a todos os meus amigos e família  
pelo apoio, carinho e paciência ao longo de todo o meu percurso.

## RESUMO

### Neurobiologia dos Comportamentos Aditivos

Os comportamentos aditivos são cada vez mais estudados como uma doença neurobiológica em que o uso repetido de uma substância corrompe e reorganiza o circuito normal de recompensa e o comportamento adaptativo, causando mudanças neuroplásticas. O objetivo deste artigo foca-se na explicação organizada dos avanços nesta área, propondo-se igualmente expor o atual “estado da arte” dos mecanismos subjacentes aos comportamentos aditivos e sua etiologia.

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica utilizando a base de dados MEDLINE. As palavras-chave usadas foram *neurobiology* e *addiction*. Definiram-se limites de artigos publicados nos últimos 5 anos. Foram consultados outros estudos por pesquisa manual de referências cruzadas, o DSM-IV e outros artigos citados.

As dependências têm sido caracterizadas como distúrbios que envolvem elementos quer de impulsividade quer da compulsividade produzindo um ciclo complexo de dependência composto de três fases: intoxicação, abstinência e antecipação. Vários neurotransmissores e neurocircuitos estão subjacentes às alterações patológicas em cada uma destas fases. Evidência crescente sugere que as adições comportamentais se assemelham às adições de dependência de substâncias em muitos domínios.

O aumento de transmissão da dopamina no núcleo *accumbens* faz parte da via comum dos aspectos recompensadoras das drogas de abuso e do início do processo de adição. Outros neurotransmissores como o GABA, opióides, serotonina e os endocanabinóides também desempenham um papel importante no processo inicial da adição.

Os progressos no conhecimento da neurobiologia da adição permitem uma melhor abordagem teórica psicofarmacológica no tratamento dos comportamentos aditivos, adequando várias intervenções biológicas às diversas fases da doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** adição, neurobiologia, dependência, substâncias, dopamina, adição comportamental.

## **ABSTRACT**

### **Neurobiology of Addictive Behaviors**

Addictive behaviors are increasingly studied as a neurobiological disease in which the repeated use of a substance corrupts and rearranges the normal reward and adaptive behavior, causing neuroplastic changes. This article focuses on an organized explanation of the advances in this area, proposing also to expose the current "state of the art" mechanisms underlying addictive behaviors and etiology.

A theoretical background research was conducted using the MEDLINE database. The keywords used were neurobiology and addiction. We defined limits for articles published within the past five years. Other studies were found by manually searching cross-references, the DSM-IV and other cited articles.

Addiction has been characterized as a disorder that involves elements of both impulsivity and compulsivity and produces a complex cycle of addiction comprised of three stages: intoxication, withdrawal and anticipation. Several neurotransmitters and brain circuits underlie pathological changes in each of these phases. Increasing evidence suggests that behavioral addictions resemble the addictions of substance dependence in many areas.

The increase of transmission of dopamine in nucleus accumbens is part of the common pathway of rewarding aspects of drugs of abuse and in the initiation of the addiction. Other neurotransmitters such as GABA, opioids, serotonin and endocannabinoids also play an important role in the initial addiction.

The progress on knowledge of the neurobiology of addiction allows a theoretical approach to a psychopharmacologic treatment of addictive behaviors, particularly in certain biological interventions aimed at the different stages of the disease.

**KEY-WORDS:** addiction, neurobiology, dependence, substance, dopamine, behavioral addiction.



## ABREVIATURAS

5-HT – 5-hidroxitriptamina

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica

AMPA –  *$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid*

BDNF – *Brain-derived neurotrophic factor*

cAMP – *3'-5'-cyclic adenosine monophosphate*

CB<sub>1</sub> – *Cannabinoid receptor type 1*

CREB – *Cyclic AMP Response Element Binding Protein*

CRF – *Corticotropin-releasing factor*

DA – Dopamina

DARPP-32 – *Dopamine and cyclic 3', 5' adenosine monophosphate-regulated phosphoprotein*

DSM-IV-TR – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*

DSM-V – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*

ERK – *Extracellular signal-regulated kinases*

GABA – *Gamma-aminobutyric acid*

MAO – Monoamino oxidase

NA – *Núcleo accumbens*

NMDA – *N-methyl-D-aspartic acid*

PET – Tomografia por Emissão de Positrões

PFC – *Prefrontal cortex*

SPECT – Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único

THC – *Tetrahydrocannabinol*

# ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	9
3. COMPORTAMENTOS ADITIVOS .....	9
3.1. CONCEITOS/DEFINIÇÕES .....	9
3.1.1. DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS (ADIÇÃO) VS ADIÇÃO COMPORTAMENTAL.....	12
3.2. ETIOPATOGENIA DOS COMPORTAMENTOS ADITIVOS.....	13
4. O PROCESSO DE ADIÇÃO.....	14
4.1. INÍCIO DA ADIÇÃO (REFORÇO POSITIVO).....	17
4.1.1. DOPAMINA, NÚCLEO <i>ACCUMBENS</i> E RECOMPENSA .....	17
4.1.2. GABA, SEROTONINA, ENDOCANABINÓIDES, OPIÓIDES E OUTROS.....	19
4.2. REFORÇO NEGATIVO E RECRUTAMENTO DE SISTEMAS DE <i>STRESS</i> DO CÉREBRO.....	22
5. CONCLUSÕES .....	23
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	25
7. ANEXO.....	31

## 1. INTRODUÇÃO

Padrões anormais de uso de substâncias têm sido descritos desde a antiguidade, pelo menos desde a morte de Alexandre o Grande em 323 a.C. provocada por anos de grande consumo alcoólico. Aristóteles registou os efeitos da privação do álcool em dependentes e alertou sobre os perigos do seu consumo durante a gravidez. No entanto foi o médico romano Celsus que afirmou que o consumo excessivo constituía uma doença (1).

Os comportamentos aditivos, ou seja de dependência, são o resultado de uma combinação entre uma substância e o meio ambiente. Esta relação é moldada por diversos fatores incluindo cultura, sociedade, religião e crenças, psicologia individual (“personalidade aditiva”, ansiosa ou antisocial), pensamento (adição como um comportamento “aprendido”), neurobiologia e a genética. A complexidade etiológica dos comportamentos aditivos é ilustrada pela história de constantes mudanças de opiniões sociais e médicas não existindo unanimidade de pontos de vista nesta matéria. Tem sido comum observar-se no mesmo tempo e no mesmo lugar, a confrontação de atitudes opostas em questões como:

- definição estrita vs definição alargada de adição (e.g., inclusão de dependências comportamentais);
- proibição ou uso livre;
- punição ou tratamento do dependente;
- e da responsabilidade individual (1).

O objetivo atual da investigação em neurobiologia dos comportamentos aditivos é perceber os mecanismos genéticos, celulares e moleculares que medeiam a transição entre o uso ocasional e controlado para um descontrolo do comportamento na busca e consumo de drogas e de recaídas crónicas mesmo após abstinência prolongada, que é uma característica da adição (4).

Neste artigo, os termos dependência ou adição são considerados sinónimos e equivalentes ao termo inglês *addiction*. Irei também clarificar algumas definições imprescindíveis para a interpretação dos processos aditivos.

O comportamento aditivo também conhecido como toxicodependência ou dependência de substâncias de acordo com o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision* (DSM-IV-TR) (2) é uma doença crónica e recidivante que é caracterizada por uma compulsão na procura e uso de drogas, descontrolo do uso de drogas e um emergente estado emocional negativo (e.g., disforia, ansiedade e irritabilidade) que define uma síndrome de privação motivacional quando o acesso às drogas se encontra impossibilitado (3). O uso ocasional, limitado e recreativo de uma droga é clinicamente distinto de um aumento progressivo de uso de drogas, perda de controlo no uso e de um comportamento compulsivo em busca da droga que caracteriza a adição. A distinção crítica entre dependência e o abuso de substâncias encontra-se referenciada em dados estatísticos que mostram que aproximadamente 15,6% (29 milhões) da população adulta dos Estados Unidos da América vai envolver-se com o consumo não médico ou ilícito de substâncias ao longo da vida, mas apenas 2,9% (5,4 milhões) vão desenvolver dependência de substâncias como resultado do uso ilícito e crónico de drogas (4).

Os comportamentos aditivos vêm sendo cada vez mais estudados como uma doença neurobiológica em que o uso repetido de uma substância corrompe e reorganiza o circuito normal de recompensa e o comportamento adaptativo, causando mudanças neuroplásticas significativas (5) que se manifestam como: um comportamento recorrente e compulsivo na procura de substâncias; incapacidade de regulação desses comportamentos; uso contínuo de substâncias apesar de consequências catastróficas negativas; vulnerabilidade contínua a recaídas mesmo depois de períodos longos de sobriedade; vontade reduzida para adquirir reforços naturais biológicos importantes na sobrevivência e na inserção psicosocial na sociedade (6).

A neurobiología é um ramo da ciência que tem como objeto de estudo as células do sistema nervoso e a organização destas células dentro de circuitos funcionais que processam a informação e

medeiam o comportamento. São abordadas desde alterações macroscópicas até ao nível molecular, não esquecendo genómica, interação com o ambiente, bem como fenómenos de plasticidade neuronal. A neurobiologia moderna vem utilizando de forma crescente técnicas de estimulação cerebral assim como de imagiologia (49,50). Os estudos gerados nesta área são imensos quer em qualidade quer em quantidade, o que parece exceder a capacidade de organizar-teorias coerentes (7). O objetivo deste artigo de revisão da literatura foca-se na explicação organizada dos avanços nesta área, propondo-se igualmente expor o atual “estado da arte” dos mecanismos subjacentes aos comportamentos aditivos e sua etiologia.

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica utilizando a base de dados MEDLINE, através do motor de busca PubMed. As palavras-chave usadas foram *neurobiology* e *addiction*. Foram definidos limites de artigos publicados nos últimos 5 anos (julho de 2006 até julho 2011). Só foram tidos em conta os artigos de língua inglesa e portuguesa. Não foram definidos limites de artigos escritos noutras línguas. Da pesquisa resultaram 401 entradas, tendo-se excluído 350 por leitura dos resumos obtidos. Os restantes artigos, foram lidos em *full-text*. A lista bibliográfica foi aumentada por pesquisa manual de referências cruzadas, tendo-se incluído desta forma mais 5 artigos. De referir ainda a consulta do DSM-IV-TR e outros estudos, não incluídos na pesquisa inicial, citados nos artigos lidos ou na pesquisa manual de artigos sugeridos pelo orientador da tese de mestrado, perfazendo um total de 64 referências a citar.

## **3. COMPORTAMENTOS ADITIVOS**

### **3.1. CONCEITOS/DEFINIÇÕES**

A apresentação da teoria da adição sem uma definição clara e detalhada do termo, levaria certamente a uma má interpretação do tema. A definição de adição é matéria controversa e o próprio

DSM-IV-TR nem aplica o termo. Começou-se por formular uma definição com base nas características principais da toxicodependência, definida no DSM-IV-TR como dependência de substâncias, o paradigma dos comportamentos aditivos (7).

Um contexto psiquiátrico e motivacional envolvendo os reforços positivo e negativo no uso de drogas é a confirmação de que a adição do uso de drogas tem aspetos simultaneamente de perturbação do controlo dos impulsos e de compulsão (4). As perturbações de controlo dos impulsos são caracterizadas pela sensação crescente de tensão ou excitação antes de cometer um ato impulsivo e prazer, satisfação ou alívio no momento de cometer o ato (2). Estas perturbações estão grandemente associadas com mecanismos do reforço positivo (2,4). Por outro lado, as perturbações compulsivas são caracterizadas por ansiedade e *stress* antes de cometer um comportamento compulsivo repetitivo e alívio do *stress* pela realização do comportamento compulsivo (2). Perturbações compulsivas estão fortemente associadas a mecanismos de reforço negativo e de automatismo (2,4). Finalmente, o comportamento aditivo busca tanto a obtenção de prazer como a redução dos estímulos dolorosos sendo assim motivado tanto pelo reforço positivo como negativo (7).

Quando combinamos a função destes dois sistemas motivacionais distintos nos comportamentos aditivos e juntamos as características chave que distinguem o uso normal e ocasional do uso aditivo de substâncias, chegamos a uma definição comportamentalmente inespecífica e viável de adição. A adição é uma condição em que um comportamento pode funcionar tanto na busca e produção de prazer como na redução de afetos negativos. O padrão de comportamento permite ainda distinguir duas características chave: falha recorrente do controlo comportamental e prosseguimento do comportamento apesar das significativas consequências prejudiciais (7).

Outra questão pertinente prende-se com o facto de existir um ponto-chave na adição – a autoadministração. A dependência física pode resultar do uso em doses elevadas de um analgésico opióide administrado terapêuticamente por um profissional de saúde em doentes com dor severa, e no entanto estes doentes raramente se tornam toxicodependentes (27). A situação foi diferente nos veteranos feridos da guerra civil americana, aos quais foram dadas seringas e placas de morfina para

autoadministração (28). O mesmo autor refere ainda vários artigos na literatura realizados com as mais recentes tecnologias, mas com a falha básica de que os animais são presumidamente tratados como dependentes pela exposição contínua a drogas (álcool, opióides ou cocaína). Estes artigos sustentam informações importantes dos mecanismos biológicos de tolerância e de dependência física, mas que não devem ser considerados verdadeiramente como adição (29, 30).

A adição não ocorre em todos os doentes sujeitos à administração de opióides por profissionais de saúde. Apenas alguns indivíduos vêm a desenvolver dependência. A grande maioria dos pacientes que se autoadministraram morfina não desenvolveram dependência (31). Dito isto podemos mencionar vários fatores importantes a ter em consideração para além da autoadministração:

- contextos ambientais (e.g., veteranos de guerra que sofreram traumas severos durante e após a guerra; o desemprego elevado e possíveis problemas de saúde mental);
- a probabilidade e importância de coadministração de substâncias;
- níveis elevados de rutura ou desinserção social;
- outras vulnerabilidades (e.g. predisposições genéticas).

Outros autores defendem modelos conceptuais ou integrativos como aquele que é proposto por Koob e colaboradores. que colocam tais fatores num contexto mais alargado (31,32).

Aviel Goodman, ao classificar os comportamentos aditivos inclui não só a adição por substâncias psicoativas como também a bulimia, o jogo patológico, adição às “compras”, adição sexual e outras que respeitem a definição de adição. Refere também que quando se fala de comportamentos aditivos como um grupo de distúrbios, não se trata apenas de uma coleção de perturbações distintas, mas sim de um processo subjacente que é capaz de ser expresso em uma ou mais manifestações comportamentais (7).

Uma evidência crescente mostra que as adições comportamentais se assemelham às adições por substância em vários domínios (9).

### 3.1.1. DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS (ADIÇÃO) VS ADIÇÃO COMPORTAMENTAL

Muitos comportamentos, para além dos aditivos relativamente a substâncias psicoativas, produzem recompensas de curto prazo que podem gerar comportamentos persistentes mesmo com conhecimento das consequências adversas, i.e., diminuição do controlo sobre este mesmo comportamento. Esta semelhança deu origem ao conceito de adições livres de substâncias ou adições comportamentais, i.e. síndromes análogas à adição de substâncias mas sem o componente comportamental da ingestão de substâncias psicoativas (9). O conceito de adição comportamental tem valor clínico heurístico e científico, mas permanece controverso (9). Diversas questões relativas às adições comportamentais estão a ser debatidas e ponderadas no contexto do desenvolvimento do DSM-V (10, 11).

As adições comportamentais e de substâncias apresentam inúmeras similaridades tanto no que diz respeito à sua etiologia como à sua história natural, fenomenologia e consequências. Ambas têm início na adolescência e idade do adulto jovem e taxas mais elevadas nestes grupos etários do que entre adultos mais velhos (13,14). Ambas apresentam igualmente uma história natural que pode apresentar padrões crónicos de recaídas, mas com muitas pessoas a recuperar por conta própria sem tratamento formal (o chamado abandono "espontâneo") (15).

O DSM-IV-TR definiu critérios formais de diagnóstico para vários distúrbios comportamentais (e.g., jogo patológico, cleptomania) classificando-os como perturbações do controlo do impulso, uma categoria diferente das perturbações por uso de substâncias (2,9). Prevê-se que outros comportamentos ou distúrbios do controlo do impulso venham a ser considerados no próximo DSM-V como “compra compulsiva”, *pathologic skin picking*, adição sexual (hipersexualidade não parafílica), “excesso de bronzamento”, adição a jogos de vídeo e computador e adição à internet (9,12).



### 3.2. ETIOPATOGENIA DOS COMPORTAMENTOS ADITIVOS

Diversos estudos de história familiar indicam que parentes biológicos de um indivíduo ao qual foi diagnosticado uma dependência psicoativa de substância, bulimia nervosa, jogo patológico ou adição sexual, apresentam um risco significativamente maior do que a população em geral de desenvolverem algum tipo de doença aditiva (7, 13). Estes estudos familiares controlados suportam a ideia de que as adições comportamentais devem ter uma componente genética tal como acontece com as perturbações relativas ao abuso de substâncias (13,16).

A componente genética nos comportamentos aditivos foi igualmente comprovada em estudos com pares de gémeos tendo sido reunida evidência para uma vulnerabilidade comum no abuso de substâncias psicoativas, independentemente do tipo de substâncias (17). Nesses estudos verificou-se uma partilha de vulnerabilidade abrangendo quer fatores geneticamente determinados quer fatores determinados pelo ambiente. Noutras pesquisas em que não foi examinado o fator ambiental, foi possível concluir que havia uma predisposição hereditária para o abuso, manifestada numa suscetibilidade comum aos dois indivíduos mas que não era específica para uma substância (18).

Durante as últimas décadas, ocorreram mudanças importantes no pensamento psicodinâmico sobre abuso de substâncias (19). Os comportamentos aditivos encontraram também explicação em teorias com base na psicologia. As teorias psicanalíticas relativas à adição, realçam primariamente o uso de drogas como uma regressão ou adaptação agradável (19).

Diversos trabalhos de investigação no campo das neurociências foram mais além, mostrando a vulnerabilidade comum que está por trás do abuso de substâncias psicoativas e delineando os processos neurobiológicos que condicionam e explicam esta mesma vulnerabilidade. Algumas das referidas investigações dizem respeito à:

- desregulações dos circuitos mesolímbicos da dopamina (DA) (20,21);
- redução dos recetores da DA D<sub>2</sub> (21);
- anormalidades no córtex orbitofrontal (22);

- anormalidades no córtex ventromedial pré-frontal (23);
- variações genéticas do recetor canabinóide 1 (CB<sub>1</sub>/Cnr1) (24);
- *up-regulation* do *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) (25);
- atividade comprometida da leptina (26).

Estes estudos ampliaram também as áreas desta vulnerabilidade para incluir o jogo patológico e o uso patológico de recompensas naturais como o sexo e comida, bem como o abuso de substâncias psicoativas (7,20,26).

#### **4. O PROCESSO DE ADIÇÃO**

A chave para a compreensão dos processos aditivos passa necessariamente pelo estudo da neurobiologia da recompensa natural assim como do comportamento adaptativo. A um nível fundamental os organismos têm sistemas adaptativos e evolucionários que medeiam:

- a aquisição de comportamentos recompensadores de prazer muito importantes na sobrevivência (e.g., sexo, alimentação);
- o evitar de situações aversivas quer sejam de ordem física ou psicológica (5).

Três regiões base do cérebro foram extensivamente identificadas. São responsáveis por mediar esse comportamento adaptativo bem como pela regulação do comportamento face ao exterior. De uma forma simplista, trata-se: a) do núcleo *accumbens* (NA) mediando atividades relacionadas com a recompensa (valência positiva); b) da amígdala, região envolvida em comportamentos motivados pelo medo (valência negativa); c) do córtex pré-frontal (PFC) envolvido nas tomadas de decisão e na previsão de comportamentos recompensadores devido à determinação da importância de estímulos ambientais e adaptando a intensidade da resposta comportamental (33). O funcionamento homeostático do sistema interoceptivo (e.g. motivação interna) e estados afetivos em conjunto com

estímulos externos recompensadores determinam a resposta comportamental de um indivíduo na busca de recompensas naturais ou para evitar ou diminuir os estados de consciência da dor (34,35).

A motivação subjacente à procura patológica de droga envolve dois sistemas distintos de reforço – o positivo e o negativo (34). O reforço positivo ocorre quando na presença de um estímulo este aumenta a probabilidade de resposta traduzindo-se frequentemente num estado hedónico (recompensa) positivo (34). A sustentação para o efeito de recompensa das drogas de abuso vem da observação de animais não-dependentes que se esforçam para obter drogas mesmo na ausência de um estado motivacional imposto (e.g., alimentação, privação de água ou abstinência de drogas) (34). Este fato esteve na origem das primeiras posições teóricas sobre o “incentivo da motivação” e mais recentemente do “incentivo de importância” (35). Através destes factos, um quadro conceptual para a adição pode ser desenvolvido. As drogas usurpam o lugar dos sistemas de “incentivo de importância” do cérebro, levando a um estreitamento da resposta comportamental com o objetivo principal de obtenção e uso de drogas (33,36). O reforço negativo envolve o uso de drogas na auto-medicação de um estado aversivo ou de modo a aliviar sintomas emocionais negativos induzidos pela abstinência das drogas (incluindo disforia, ansiedade, irritabilidade e distúrbios do sono) (34).

Os estudos iniciais da neurobiologia dos comportamentos aditivos colocavam maior ênfase no impacto agudo das drogas de abuso. Atualmente os cientistas centram-se na administração crónica e nas mudanças neuroadaptativas agudas e de longo prazo que ocorrem no cérebro durante as recaídas (4).

O processo aditivo pode ser entendido como envolvendo a disfunção em três sistemas funcionais distintos (7):

- da motivação-recompensa, que expõe os dependentes a estados de irritabilidade, tensão, insatisfação, e anedonia impaciente. No contexto desta disfunção, comportamentos que estão associados com a ativação do sistema de recompensa são mais fortemente reforçados do que é normal quer pelo reforço positivo quer negativo;

- da regulação do afeto, que torna os dependentes cronicamente vulneráveis à instabilidade dolorosa afetiva e emocional. Comportamentos que estão associados com o evitar ou fuga à dor afetiva são mais fortemente reforçados por via do reforço negativo;

- da inibição comportamental, que aumenta a probabilidade dos impulsos, para alguma forma de reforço a curto prazo (negativo, positivo ou ambos) se sobreporem à ponderação de consequências a longo prazo, tanto positivas quanto negativas.

Quando existe perturbação do sistema motivação-recompensa e regulação do afeto, a disfunção da inibição comportamental significa que impulsos envolvidos no desenvolvimento de comportamentos, que estão associados com a ativação (a) do sistema de recompensa, e (b) fuga ou o evitar da dor afetiva, são extraordinariamente difíceis de resistir, apesar das consequências nefastas que podem acarretar. (7)

Koob e colaboradores defendem que o colapsar dos ciclos de impulsividade e compulsividade produz um ciclo complexo da adição que compreende três fases (4):

- compulsão (*binge*)/intoxicação;
- efeito da abstinência/afeto negativo;
- preocupação/antecipação.

Estas três fases são caracterizadas por interagirem umas com as outras, tornando-se progressivamente mais intensas, e, conduzindo finalmente ao estado patológico conhecido como adição (4). Ao longo deste ciclo, a impulsividade domina frequentemente nas fases iniciais e a impulsividade combinada com compulsividade domina nas fases posteriores (4). Quando um indivíduo se move a partir da impulsividade para a compulsividade, ocorre uma mudança do reforço positivo direcionando o comportamento motivado para o reforço negativo e automaticidade comandada pelo comportamento motivado (4). A transição do uso de drogas ocasional para a dependência envolve a neuroplasticidade em todos estes elementos e pode começar com o uso de drogas inicial em indivíduos vulneráveis ou indivíduos particularmente vulneráveis em períodos de desenvolvimento (e.g., adolescência) (14, 37).

A hipótese inicial é que nenhum fator considerado individualmente é necessário ou suficiente já que o processo de adição resulta de uma variedade de combinações multi-fatoriais. O processo de adição que caracteriza uma pessoa é o resultado singular da genética individual e influências ambientais. E, entre este conjunto de particularidades, um bom conjunto de teorias vai permitir-nos reconhecer alguns padrões chave (7).

## **4.1. INÍCIO DA ADIÇÃO (REFORÇO POSITIVO)**

### **4.1.1. DOPAMINA, NÚCLEO ACCUMBENS E RECOMPENSA**

Uma característica comum às drogas suscetíveis de provocar adição e também às adições comportamentais, e.g., jogo patológico, atividade sexual ou ingestão de alimentos (especialmente doces) é a sua capacidade em aumentar os níveis extracelulares de DA no NA (fazendo parte na via comum de recompensa mesolímbica da área tegmental ventral [VTA] ao NA) (21,38,41). Este aumento de DA pelas drogas acontece por três mecanismos distintos:

- diretamente através da inibição da recaptação;
- diretamente através da libertação pré-sináptica (e.g., cocaína, anfetaminas);
- indiretamente através de alterações no disparo das células dopaminérgicas (e.g., álcool, opióides, nicotina, cânabis e antagonistas do *N-methyl-D-aspartic acid* [NMDA]) (39).

A recompensa ou prazer foram inicialmente relacionados sob o ponto de vista neurobiológico com a atividade dopaminérgica no NA. No entanto, estudos recentes vieram clarificar a função da DA na sinalização de eventos de incentivo importantes (estímulos aversivos, recompensadores, novos e inesperados) na execução de comportamentos motivados, previsão de recompensa ou não recompensa e no sentido de facilitar a consolidação da memória para eventos importantes (34,40,41). Cinco recetores da DA foram identificados, sendo que todos eles se encontram acoplados à proteína G. Podem ser classificados em duas famílias:

- recetores D<sub>1</sub> e D<sub>5</sub> que estimulam a adenilato ciclase para produzir *3'-5'-cyclic adenosine monophosphate* (cAMP);

- recetores D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> e D<sub>4</sub> que inibem a produção de cAMP. (7)

A maioria dos recetores D<sub>1</sub> e D<sub>5</sub> tem uma localização pós-sináptica enquanto os recetores D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> e D<sub>4</sub> estão localizados pré-sinápticamente (44). As funções dos recetores D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> estão relacionadas com a motivação e recompensa, e os D<sub>4</sub> e D<sub>5</sub> parecem estar mais envolvidos com a inibição do comportamento (7).

A ativação dos recetores D<sub>1</sub> foi associada a recompensa do etanol, alimentos e psicoestimulantes entre outros (7, 45). Esta ativação parece ter como consequência alguns dos seguintes processos:

- alterações da superfície celular provocadas por psicoestimulantes que promovem a exteriorização dos recetores *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid* (AMPA) com o desenvolvimento de potenciação de longo prazo, o que facilita a aprendizagem relacionada com a recompensa (46);

- modificações intracelulares como indução de genes c-Fos, FosB, Fra-2 e JunB pelo uso agudo de cocaína, ativação das *extracellular signal-regulated kinases* (ERK) (induzida por cocaína, morfina, nicotina e *Tetrahydrocannabinol* [THC]) ou da fosforilação do mensageiro intracelular *dopamine and cyclic 3', 5' adenosine monophosphate-regulated phosphoprotein* (DARPP-32) que se descobriu ser um importante mediador dos efeitos recompensadores da cocaína (47, 48).

Alguns estudos propõem que a administração contínua de antagonistas D<sub>1</sub> (ecopipam) conduz a um aumento da sensibilidade dos recetores D<sub>1</sub> levando a um acréscimo dos efeitos subjetivos e de reforço da cocaína (7).

Diversos estudos clínicos mostraram uma associação entre o alcoolismo e a diminuição de recetores D<sub>2</sub>. Utilizando tomografia por emissão de positrões (PET) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) em indivíduos com adição ao etanol, cocaína, metanfetamina e heroína foi possível observar uma redução na densidade de recetores D<sub>2</sub> no estriado ventral que

persistia mesmo após a desintoxicação (49). Foi avançada a hipótese com suporte em estudos pré-clínicos e com populações não-clínicas, que baixos níveis de recetores D<sub>2</sub> predispoem os indivíduos a procurarem substâncias psicoativas ou outros reforços (51), como forma de compensar o consequente decréscimo da ativação do circuito de recompensa (52,53).

A investigação dos recetores D<sub>3</sub> constitui um fenómeno recente. Embora se saiba que estes estão localizados primariamente nas regiões límbicas tal conduziu à especulação de que os recetores D<sub>3</sub> estariam envolvidos no processo de adição. Somente após o desenvolvimento de antagonistas destes recetores puderam ser realizados estudos sobre dependência. Embora alguns resultados apontem para o facto dos recetores D<sub>3</sub> estarem relacionados com a redução e prevenção do abuso de substâncias outras investigações mostraram-se inconclusivas (7).

Na fase inicial do aumento da transmissão dopaminérgica no NA, as várias drogas de abuso são responsáveis pela fase aguda do estado “pedrado” ou pelo início dos efeitos de reforço positivo. Em animais, a lesão do NA ou a inibição da libertação de DA no NA diminuiu a aquisição de comportamentos em busca de droga e atenuou significativamente a autoadministração de drogas (8,54).

Embora a DA pareça ser o mecanismo primário do início do reforço das drogas, outros neurotransmissores foram estudados e relacionados como tendo propriedades no reforço em situações agudas. Estes sistemas podem atuar em conjunto com o sistema dopaminérgico mesolímbico ou podem constituir uma via independente do reforço (55).

#### **4.1.2. GABA, SEROTONINA, ENDOCANABINÓIDES, OPIÓIDES E OUTROS**

Em relação aos recetores do *gamma-aminobutyric acid* (GABA) estão identificados três tipos: GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> e GABA<sub>C</sub>. Interneurónios GABAérgicos fornecem uma via inibitória aferente que modula a libertação de DA quer na VTA quer no NA. Recentemente foram realizados estudos com

fármacos que aumentam a transmissão GABAérgica demonstrando sucesso no tratamento de toxicodependências nomeadamente da cocaína, álcool e nicotina (56).

Antagonistas dos recetores GABA<sub>A</sub> que se ligam perto ou no local ativo, como a picrotoxina ou a bicuculina mostraram-se redutores da autoadministração de etanol e cocaína (7, 57). No entanto existe uma especificidade neuroanatómica que reflete o papel da VTA no sistema de recompensa dopaminérgico, provada por microinjeções em regiões fora da VTA que mostraram não reduzir o consumo de etanol (7). Neurónios dopaminérgicos da VTA que projetam para o NA estão sob controlo inibitório tónico mediado por recetores GABA<sub>A</sub>, e injeções de picrotoxina na VTA constataram um aumento da libertação de DA no NA (7).

Em estudos pré-clínicos, o *baclofen*, agonista do recetor GABA<sub>B</sub> revelou atenuar a autoadministração de cocaína, heroína, etanol, nicotina e de *d-amphetamine* (58-61). Verificou-se também que diminuía a taxa de recaída na autoadministração de cocaína e heroína (58).

O sistema opióide tem um papel modulatório importante no processo dopaminérgico onde a ativação de recetores opióides  $\mu$  (mu) aumenta a transmissão de DA pela provável inibição dos interneurónios GABAérgicos que normalmente possuem uma inibição tónica dos neurónios dopaminérgicos da VTA (5,7). Além da propriedade inata de reforço dos opióides, o sistema opioidérgico foi relacionado também com as propriedades de reforço do etanol, cânabis e como tendo um papel importante nas perturbações de controlo de impulso (e.g., jogo patológico) (23).

Em relação ao sistema serotoninérgico, a VTA e o NA recebem aferências serotoninérgicas provenientes dos núcleos da rafe e estudos com marcadores periféricos da função da 5-HT (através nomeadamente da MAO-B) mostraram baixos níveis de 5-HT em pessoas com perturbações do uso de substâncias e do jogo patológico. É possível que a disfunção da 5-HT nas perturbações do controlo do impulso espelhem uma insuficiência inibitória do PFC e que compostos serotoninérgicos possam modular a via mesolímbica da DA (21).

O componente mais estudado e aparentemente mais significativo do sistema serotoninérgico, que influencia a motivação-recompensa, é o recetor 5-HT<sub>1B</sub> que está acoplado à proteína G<sub>i</sub> e que pode



ser encontrado no terminal axonal de muitos tipos de neurónios. Terminais dos axónios GABAérgicos que se projetam da periferia do NA à VTA contêm recetores 5-HT<sub>1B</sub> que, quando ativados, inibem a libertação de GABA (7). Como o GABA, que é libertado na VTA, inibe neurónios dopaminérgicos locais, a inibição da libertação de GABA vai desinibir os neurónios dopaminérgicos mesolímbicos e, assim, potenciar os efeitos da DA no uso de cocaína e de outras substâncias e comportamentos gratificantes (7, 63).

Neurónios colinérgicos dos núcleos pedúnculo-pontino e tegmental dorsolateral proporcionam uma via excitatória para o VTA, causando libertação de DA na projeção ao longo da VTA até ao NA. Recetores nicotínicos colinérgicos  $\alpha_4\beta_2$  mostraram-se fortemente implicados nas propriedades de reforço da nicotina, ao passo que os recetores muscarínicos M<sub>5</sub> mostraram-se envolvidos nos efeitos de recompensa dos opióides e da cocaína (56).

No que respeita ao sistema endocanabinóide, o recetor CB<sub>1</sub> é um mediador das propriedades de reforço dos canabinóides facilitando a libertação de DA no NA, porém o mecanismo ainda não está totalmente esclarecido. Os terminais dopaminérgicos não possuem recetores de canabinóides. No entanto, a eliminação genética de recetores CB<sub>1</sub> (CB<sub>1</sub> *knock-out mice*, CB<sub>1</sub><sup>-/-</sup>) extinguiu a libertação de DA no NAc, em resposta à morfina e ao etanol (7). Além disso, o *rimonabant* (um agonista inverso e antagonista dos recetores CB<sub>1</sub>) foi associado ao bloqueio das propriedades de reforço da canábida, opióides, álcool, cocaína e nicotina em animais. A ativação do sistema endocanabinóide pode ter um papel importante na motivação, libertação de DA e propriedades de reforço de várias drogas de abuso. Consequentemente, os antagonistas/agonistas inversos do CB<sub>1</sub> representam uma classe da farmacoterapia com forte potencial anti-aditivo (5).

O glutamato é o responsável pela entrada excitatória glutamatérgica numa variedade de estruturas corticais (incluindo o PFC) e estimula a libertação de DA na VTA e no NA (5,7). Alguns antagonistas do NMDA, como a cetamina, têm um potencial de adição elevado enquanto outros como a memantina, acamprosato ou ibogaína, mostraram estar associados a efeitos anti-aditivos em humanos (5).

Outros substratos neuroquímicos têm sido extensamente estudados na sua relação com os comportamentos aditivos. Foram relacionados com a adição desde fatores de transcrição como o CREB ou o  $\Delta$ FosB (membro da família Fos), até hormonas, caso da leptina, melanocortinas e glicocorticoides passando por neuromoduladores entre os quais a substância P e neuropeptídeo Y e outros peptídeos como DARPP-32, galanina e orexina (7).

#### **4.2. REFORÇO NEGATIVO E RECRUTAMENTO DE SISTEMAS DE *STRESS* DO CÉREBRO**

Na transição do abuso para dependência, todas as drogas ativam o sistema de *stress* do cérebro, resultando num aumento de ACTH, corticosterona e fator de libertação de corticotrofina (CRF) na amígdala durante a privação aguda. Além disso, antagonistas CRF<sub>1</sub> têm mostrado uma diminuição da autoadministração de cocaína, abstinência de várias drogas de abuso, e indução de *stress* pelo restabelecimento de opióides, álcool e comportamentos de busca de cocaína em ratos. Antagonistas de recetores de glucocorticoides mostraram provocar uma diminuição das propriedades de reforço dos estimulantes. Considerados em conjunto, a ativação dos sistemas de *stress* do cérebro parecem contribuir para o reforço negativo associado a estados de privação e recaída na fase de abstinência. Farmacoterapias anti-*stress*, em particular os antagonistas CRF<sub>1</sub> podem constituir uma nova classe de medicamentos anti-aditivos de amplo espectro (5,35).

Outro candidato para explicar os efeitos aversivos da abstinência é a dinorfina. Diversos trabalhos de investigação mostraram que os níveis de dinorfina se encontram aumentados no NA em resposta à ativação dopaminérgica e que, por sua vez, a hiperatividade dos sistemas de dinorfina pode fazer diminuir a função dopaminérgica. Agonistas opióides- $\kappa$  são aversivos, e a abstinência da cocaína, dos opióides e do etanol encontra-se associada ao aumento da dinorfina no NA e/ou amígdala (64).

Uma hipótese importante defende que os sistemas de DA se apresentam comprometidos em fases cruciais do ciclo de adição, tal como acontece na fase de abstinência, conduzindo a uma diminuição da motivação para estímulos não relacionados com a droga e ao aumento da sensibilidade à droga consumida (63).

Diversos estudos imagiológicos avaliaram marcadores da função cerebral, mostrando que os toxicodependentes examinados durante desintoxicações prolongadas, apresentavam atividade disfuncional das regiões: frontais (incluindo a região dorsolateral pré-frontal) circunvolução do cíngulo e córtex orbitofrontal. Acredita-se que estas zonas estejam envolvidas nas perturbações do controlo inibitório e da impulsividade que contribuem para a recaída (4).

## **5. CONCLUSÕES**

O conhecimento da neurobiologia dos comportamentos aditivos evoluiu substancialmente nos últimos anos, mercê do contributo de inúmeros investigadores que ajudaram a melhor compreender um fenómeno com enorme expressão na sociedade atual e cuja etiopatogenia é extremamente complexa.

No estudo dos comportamentos aditivos passou-se progressivamente de considerações etiológicas pouco mais que filosóficas para um paradigma que assenta no método científico e que incorpora diferentes “pontos de vista”, diferentes hipóteses, todas elas complexamente interligadas e cada uma delas indubitavelmente ainda incompleta.

Múltiplas regiões cerebrais e circuitos tornam-se disfuncionais na adição às drogas e são suscetíveis de contribuir diferenciadamente no complexo fenótipo observado em indivíduos dependentes. Embora algumas destas perturbações funcionais possam estar presentes num maior ou menor grau em todas as classes de dependência de drogas, algumas das alterações parecem ser específicas para determinados tipos de drogas.

Pesquisa adicional é necessária para melhorar o nosso conhecimento acerca das adições comportamentais equiparando-a ao estado atual da compreensão das dependências de substâncias. Os avanços conseguidos, apontam o caminho para direções futuras na pesquisa dos neurocircuitos da adição no mesmo quadro conceptual de compulsão / intoxicação, abstinência / efeito negativo, e preocupação / antecipação.

Os vastos recursos da neurociência moderna aplicados à neurobiologia das dependências oferecem uma oportunidade não só para entender os neurocircuitos do processo de dependência, mas também para compreender os mecanismos da vulnerabilidade e em última análise para orientar o tratamento desta doença devastadora.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Crocq MA. Historical and cultural aspects of man's relationship with addictive drugs. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007 December;9(4):355–361
- (2) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
- (3) Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997;278:52–58.
- (4) Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology Reviews*. 2010;35:217–238.
- (5) Ross S, Peselow E, The Neurobiology of Addictive Disorders. *Clin Neuropharmacol*. 2009 Sep-Oct;32(5):269-76.
- (6) Kalivas PW, O'Brien C. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:166-80.
- (7) Goodman A. Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochem Pharmacol*. 2008 Jan 1;75(1):266-322.
- (8) Dalley JW, Everitt BJ. Dopamine receptors in the learning, memory and drug reward circuitry. *Semin Cell Dev Biol*. 2009 Jun;20(4):403-10.
- (9) Grant JE, Potenza MN, Weinstein A, Gorelick DA. Introduction to behavioral addictions. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010 Sep;36(5):233-41.
- (10) Potenza MN. Should addictive disorders include non-substance-related conditions? *Addiction*. 2006;101 (Suppl 1):142–151.
- (11) Potenza MN, Koran LM, Pallanti S. The relationship between impulse-control disorders and obsessive-compulsive disorder: a current understanding and future research directions. *Psychiatry Res*. 2009; 170(1):22–31.
- (12) Holden C. Behavioral addictions debut in proposed DSM-V. *Science*. 2010; 327:935.
- (13) Chambers RA, Potenza MN. Neurodevelopment, impulsivity, and adolescent gambling. *J Gambl Stud*. 2003; 19(1):53–84.

- (14) Koob GF, Kandel D, Volkow ND (2008). Pathophysiology of addiction. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Maj M (eds). *Psychiatry* 3rd edn, vol 1 Wiley:Chichester. pp 354–378.
- (15) Slutske WS. Natural recovery and treatment-seeking in pathological gambling: results of two U.S. national surveys. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(2):297–302.
- (16) Black DW, Monahan PO, Temkit M, Shaw M. A family study of pathological gambling. *Psychiatry Res*. 2006; 141(3):295–303.
- (17) Kendler KS, Jacobson KC, Prescott CA, Neale MC. Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *Am J Psychiatry* 2003;160:687–95.
- (18) Uhl GR, Liu Q-R, Naiman D. Substance abuse vulnerability loci: converging genome scanning data. *Trends Genet* 2002;18(8):420–5.
- (19) Khantzian EJ, Dodes L, Brehm NM. Psychodynamics In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, editors. *Substance abuse: a comprehensive textbook*. 4th ed., LippincottWilliams & Wilkins; 2005. p. 97–105.
- (20) Gardner E. Brain reward mechanisms. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, editors. *Substance abuse: a comprehensive textbook*. 4th ed., LippincottWilliams & Wilkins; 2005. p. 48–96.
- (21) Schmidt HD, Vassoler FM, Pierce RC. Neurobiological Factors of Drug Dependence and Addiction. In: Lowinson JH, Ruiz P. *Substance abuse: a comprehensive textbook*. 5th ed., LippincottWilliams & Wilkins; 2011. p. 55–69.
- (22) Volkow ND, Wang FG.-J., Ma Y, Fowler JS, Wong C, Ding Y-S, et al. Activation of orbital and medial prefrontal cortex by methylphenidate in cocaine-addicted subjects but not in controls: relevance to addiction. *J Neurosci* 2005;25(15):3932–9.
- (23) Grant JE, Brewer JA, Potenza MN. The neurobiology of substance and behavioral addictions. *CNS Spectr* 2006;3(12):924–30.
- (24) Fattore L, Spano MS, Deiana S, Melis V, Cossu G, Fadda P, et al. An endocannabinoid mechanism in relapse to drug seeking: A review of animal studies and clinical perspectives. *Brain Res Rev* 2007;53:1–16.

- (25) Undine EL, Thomas S, Falk WL, Rainer H, Malek B, Georg W, et al. Association of the met66 allele of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) with smoking. *Psychopharmacology* 2007;190:433–9.
- (26) Simerly R. Feeding signals and drugs meet in the midbrain. *Nat Med* 2006;12(11):1244–6.
- (27) Kalant H. What neurobiology cannot tell us about addiction. *Addiction*. 2010 May;105(5):780-9.
- (28) Musto D. F. *The American Disease: Origins of Narcotic Control*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 1999.
- (29) O’Brien C. P., Volkow N., Li T-K. What’s in a word? Addiction versus dependence in DSM-V. *Am J Psychiatry* 2006;163:765-5.
- (30) Kalant H. Addiction: concepts and definitions. In: Korsmeyer P., Kranzler H. R., editors. *Encyclopedia of Drugs, Alcohol, and Addictive Behaviors*, 3rd edn. Farmington Hills, MI: Macmillan Reference; 2008, p. 19–28.
- (31) Koob G. F. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology*. 2009; 56(Suppl 1): 18–31.
- (32) Iguchi MY, Evans CJ. What neurobiology tells us about addiction. *Addiction*. 2010 May;105(5):793-5; discussion 795-6.
- (33) Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry* 2005;162:1403-1413.
- (34) Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:695–703.
- (35) Edwards S, Koob GF. Neurobiology of dysregulated motivational systems in drug addiction. *Future Neurol*. 2010 May 1;5(3):393-401.
- (36) Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:565–598.
- (37) Gladwin, T. E., Figner, B., Crone, E. A. M., & Wiers, R. W. Addiction, adolescence, and the integration of control and motivation. *Developmental Cognitive Neuroscience*. Volume 1, Issue 4, October 2011, Pages 364–376.

- (38) Balfour ME, Yu L, Coolen LM. Sexual behavior and sex-associated environmental cues activate the mesolimbic system in male rats. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:718–30.
- (39) Baler RD, Volkow ND. Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends Mol Med* 2006;12(12):559–566.
- (40) Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997;275:1593–9.
- (41) Schultz W. Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:259–288.
- (42) Fenu S, Di Chiara G. Facilitation of conditioned taste aversion learning by systemic amphetamine: role of nucleus accumbens shell dopamine D<sub>1</sub> receptors. *Eur J Neurosci* 2003;18:2025–30.
- (43) Comings DE, Gade R, Wu S, Dietz CCG, Muhleman D, Saucier G, et al. Studies of the potential role of the dopamine D<sub>1</sub> receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry* 1997;2:44–56.
- (44) Centonze D, Grande C, Usiello A, Gubellini P, Erbs E, Martín AB, et al. Receptor subtypes involved in the presynaptic and postsynaptic actions of dopamine on striatal interneurons. *J Neuroscience* 2003;23:6245
- (45) D'Souza MS, Ikegami A, Olsen CM, Duvauchelle CL. Chronic D1 agonist and ethanol coadministration facilitate ethanol-mediated behaviors. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;76(2):335–42.
- (46) Wolf ME, Sun X, Mangiavacchi S, Chao SZ. Psychomotor stimulants and neuronal plasticity. *Neuropharmacology* 2004;47(1):61–79.
- (47) Zang J, Zang L, Jiao H, Zang Q, Zang D, Lou D, et al. c-Fos facilitates the acquisition and extinction of cocaine-induced persistent changes. *J Neurosci* 2006;26(51):13287–96.
- (48) Valjent E, Page `s C, Herve ´ D, Girault J-A, Caboche J. Addictive and non-addictive drugs induce distinct and specific patterns of ERK activation in mouse brain. *Eur J Neurosci* 2004;19(7):1826–36.
- (49) Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology* 2004;47(1):3–13.



- (50) Feil J, Zangen A. Brain stimulation in the study and treatment of addiction. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010 Mar;34(4):559-74.
- (51) Wang G-J, Volkow ND, Thanos PK, Fowler JS. Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. *Journal of Addictive Diseases* 2004;23(3):39–53.
- (52) Gold MS, Starr J. Eating disorders. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, editors. *Substance abuse: a comprehensive textbook*. 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 469–87.
- (53) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Gifford A, et al. Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *Am J Psychiatry* 1999;156:1440–3.
- (54) Roberts DC, et al. Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 1980;12:781-787.
- (55) Koob GF. Neurobiology of addiction. In: Galanter M, Kleber HD, eds. *Textbook of Substance Abuse Treatment*. 4th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc.;2008:3-16.
- (56) Heidbreder C. Novel pharmacotherapeutic targets for the management of drug addiction. *Eur J Pharmacol.* 2005 Dec 5;526(1-3):101-12.
- (57) Valles R, Rocha A, Cardon A, Bratton GR, Nation JR. The effects of the GABAA antagonist bicuculline on cocaine self-administration in rats exposed to lead during gestation/lactation, *Pharmacology. Biochem Behav* 2005;80(4):611–9.
- (58) Di Ciano P, Everitt BJ. The GABA(B) receptor agonist baclofen attenuates cocaine- and heroin-seeking behavior by rats. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:510–8.
- (59) Colombo G, Serra S, Brunetti G, Atzori G, Pani M, Vacca G, et al. The GABA(B) receptor agonists baclofen and CGP 44532 prevent acquisition of alcohol drinking behaviour in alcohol-preferring rats. *Alcohol Alcohol* 2002;37:499–503.
- (60) Paterson NE, Froestl W, Markou A. The GABAB receptor agonists baclofen and CGP44532 decreased nicotine self-administration in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;172:179–86.

- (61) Brebner K, Ahn S, Phillips AG. Attenuation of d-amphetamine self-administration by baclofen in the rat: behavioral and neurochemical correlates. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;177:409–17.
- (62) Yan QS, Zheng SZ, Yan SE. Involvement of 5-HT1B receptors within the ventral tegmental area in regulation of mesolimbic dopaminergic neuronal activity via GABA mechanisms: a study with dual-probe microdialysis. *Brain Res* 2004;1021:82–91.
- (63) Melis M, Spiga S, Diana M (2005). The dopamine hypothesis of drug addiction: hypodopaminergic state. *Int Rev Neurobiol* 63: 101–154.
- (64) Koob GF. A role for brain stress systems in addiction. *Neuron* 2008;59: 11–34.

# **ANEXO**

# Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (disponível em URL: [www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

**Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.**

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêem publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

## TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

### Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e até 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

### Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

### Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

### Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

### Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

### Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

### Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

### Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

## FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito. Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

#### Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

#### Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

#### Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

#### Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras).

#### Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

#### Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

#### Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

#### Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

#### Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

#### Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

#### Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de p, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

#### Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial ([www.wma.net](http://www.wma.net)).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

#### Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

#### Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou  $\chi^2$ , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de p devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de p=NS, p<0,05 ou p>0,05, na medida em que a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em

que o valor de  $p$  é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como  $p < 0,0001$ .

### Tabelas e figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡.

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

### Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

### Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

#### 1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

#### 2. Artigo com Organização como Autor

• The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

#### 3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

• Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

#### 4. Artigo publicado em Número com Suplemento

payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

#### 5. Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

#### 6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

#### 7. Livro (Organização como Autor e Editor)

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute;1992.

#### 8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

#### 9. Artigo em Formato Electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

### Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

### Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

### Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

### SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

**Carta de apresentação**

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável;
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (submit@arquivosdemedicina.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074374) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA  
Faculdade de Medicina do Porto  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro  
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

**CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS**

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

**MANUSCRITOS ACEITES**

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word®, formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas.

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.